



TRABAJO FIN DE GRADO

# INSULINA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



**NOELIA DEL ROCÍO PORRAS LLANOS**

Tutora: Angélica Castaño Navarro

**Departamento de Bioquímica y Biología Molecular**

Sevilla, julio 2021





**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**GRADO EN FARMACIA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

# **INSULINA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

REALIZADO POR: NOELIA DEL ROCÍO PORRAS LLANOS

TUTORA: ANGÉLICA CASTAÑO NAVARRO

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

SEVILLA, JULIO DE 2021



## RESUMEN

La OMS establece que la población de personas mayores de 80 años aumentará 4 veces para el año 2050, lo que desembocará en un aumento de las enfermedades degenerativas relacionadas con el envejecimiento, como la enfermedad de Alzheimer o la Diabetes Mellitus tipo II.

Existen evidencias que relacionan ambas patologías. De hecho alrededor del 80% de los enfermos de Alzheimer presentan resistencia a la insulina.

Las alteraciones de la vía de la insulina pueden causar un aumento de la formación y acumulación de placas  $\beta$ -amiloides, además de un incremento de la proteína tau hiperfosforilada, siendo estos los principales factores del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. La neuroinflamación, el estrés oxidativo, la senescencia y el desequilibrio de las enzimas acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa son otras vías que relacionan ambas patologías.

Esta relación hace que en la actualidad se estudie el uso de fármacos antidiabéticos en el tratamiento de los pacientes con Alzheimer. En esta revisión se han recopilado y analizado estudios actuales sobre la mejora en los indicadores de pacientes de Alzheimer tratados con distintos fármacos antidiabéticos.

Entre los fármacos más prometedores encontramos la administración de insulina intranasal, con importantes efectos positivos en la memoria y las sulfonilureas, que han mostrado efectos beneficiosos en el hipocampo. Con respecto a la metformina y las tiazolidinendionas, los últimos estudios exponen que su uso en la enfermedad de Alzheimer es controvertido y que serán necesarios nuevos estudios.

Si bien los resultados son prometedores, serán necesarios nuevos estudios con mayor población para poder concluir el beneficio del uso de los fármacos antidiabéticos en la enfermedad de Alzheimer.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, Diabetes Mellitus tipo 2, Insulina.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>5</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>4.1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER .....</b>	<b>6</b>
<i>4.1.1 Placa <math>\beta</math>-amiloide .....</i>	<i>7</i>
<i>4.1.2 Tau hiperfosforilado.....</i>	<i>9</i>
<i>4.1.3 Etiología.....</i>	<i>10</i>
<b>4.2 DIABETES MELLITUS TIPO II .....</b>	<b>11</b>
<i>4.2.1 Insulina.....</i>	<i>11</i>
<i>4.2.2 Ruta AKT/GSK .....</i>	<i>12</i>
<b>4.3 RELACIÓN ENTRE LA DMT2 Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>	<b>13</b>
<i>4.3.1 Insulina en el cerebro.....</i>	<i>13</i>
<i>4.3.2 Deterioro de la señalización de insulina.....</i>	<i>15</i>
<i>4.3.3 Neuroinflamación.....</i>	<i>17</i>
<i>4.3.4 Estrés oxidativo .....</i>	<i>17</i>
<i>4.3.5 Senescencia .....</i>	<i>17</i>
<i>4.3.6 Conexión con la acetilcolinesterasa .....</i>	<i>18</i>
<b>4.4 FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER.....</b>	<b>18</b>
<i>4.4.1 Agente hipoglucemiantes.....</i>	<i>19</i>
<i>4.4.2 Agentes antihiperglucemiantes .....</i>	<i>22</i>
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>26</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>27</b>
<b>7. ABREVIATURAS.....</b>	<b>36</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

Los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) estiman que entre 2000 y 2050 la población de personas con más de 80 años se incrementará 4 veces, alcanzando los 395 millones. Es decir, sufriremos envejecimiento poblacional. Este envejecimiento de la población provocará cambios, especialmente en países con ingresos altos y medios, como es España (OMS, 2021).

A nivel mundial, la población se enfrenta a retos importantes que serán afrontados por los sistemas sanitarios y sociales. Estos servicios deben estar preparados para dar una respuesta a esta inversión de la pirámide poblacional para así evitar o paliar un importante problema sociosanitario.

El envejecimiento se caracteriza por un declive progresivo de la integridad fisiológica, que provoca un deterioro funcional y una mayor vulnerabilidad ante la muerte. Este deterioro es un factor de riesgo importante en patologías como el cáncer, la diabetes, los trastornos cardiovasculares y las enfermedades neurodegenerativas, que suponen las principales causas de muerte (López-Otín et al., 2013).

Por otra parte, las sociedades industrializadas se caracterizan por cambios en la alimentación y hábitos de vida, como son un mayor consumo de dietas ricas en grasas de forma continuada y un mayor sedentarismo. Como consecuencia de ello, un problema sanitario de nuestra sociedad es el incremento del síndrome metabólico (SM). El SM es una enfermedad común y compleja que combina obesidad abdominal, dislipemias, hipertensión y resistencia a la insulina (Farooqui, 2013). Este síndrome provoca un aumento del riesgo de sufrir diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), enfermedades cardiovasculares, hígado graso, diferentes tipos de cáncer, hipogonadismo, derrames cerebrales, enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular y depresión (Farooqui et al. 2012).

Cabe resaltar que el consumo continuo de una dieta rica en grasas produce cambios neuroquímicos en el cerebro, incluyendo ácidos grasos libres, la inducción de anomalías mitocondriales, agregación de proteínas (A $\beta$ , ovillos neurofibrilares, cuerpos de Lewy...), alteración de factores tróficos, neuroinflamación y estrés oxidativo (Farooqui, 2013). Todos estos cambios pueden provocar la aparición de la EA.

Por ello, la confluencia de las alteraciones asociadas al SM junto al envejecimiento de la población, conllevan el incremento de patologías degenerativas

asociadas a la edad. Dos de las enfermedades degenerativas más prevalentes en la edad avanzada son la EA y DMT2. La EA es la causa principal de demencia en la población de edad avanzada, correspondiéndose con un 60-80% del total de casos (*de Matos et al., 2008*).

La DMT2 es una enfermedad crónica que aparece cuando el organismo no usa eficazmente la insulina que produce y se debe principalmente al sobrepeso y la inactividad física (*OMS, 2021*). La resistencia a la insulina es la principal vía de relación entre ambas enfermedades, alrededor del 80% de los enfermos de Alzheimer se ven afectados por una resistencia a la insulina o bien padecen DMT2 (*De la Monte., 2014*).

El ejercicio físico moderado tiene efectos preventivos y terapéuticos en varios trastornos clínicos y neurológicos (*Deslandes et al. 2009*). El ejercicio va a retrasar el deterioro del hipocampo que acompaña al envejecimiento y trastornos neurológicos asociados, mejora el aprendizaje, la formación y la retención de la memoria. Asimismo, la práctica de actividad física regular puede evitar la resistencia a la insulina, que como se ha mencionado anteriormente, suele estar provocada por el sobrepeso y la inactividad física. Por este motivo la OMS recomienda a las personas mayores de 65 años que dediquen 150 minutos semanales a practicar actividad física moderada aeróbica, o bien algún tipo de actividad física vigorosa aeróbica durante 75 minutos, o una combinación equivalente entre estas (*OMS, 2021*).

En este trabajo nos planteamos analizar las evidencias que relacionan la EA y la DMT2. Un mejor conocimiento de esta relación permitirá nuevos abordajes en el tratamiento de la EA, que junto a la propuesta de la prevención o mejora mediante cambios en el estilo de vida puede contribuir positivamente en la calidad de vida de estos pacientes.



## 2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la acción de la resistencia a la insulina en la enfermedad de Alzheimer.

Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Comprender las bases moleculares de las marcas histopatológicas de la EA.
- Describir las alteraciones bioquímicas de la DMT2.
- Analizar las diferentes rutas bioquímicas que relacionan la EA y la DMT2.
- Describir específicamente las rutas que más influyen en la relación.
- Analizar los tratamientos existentes para la diabetes.
- Recopilar información sobre el uso de fármacos antidiabéticos en pacientes de EA.
- Concretar qué tratamientos antidiabéticos son más prometedores para ser usados en EA, citando diferentes estudios y comparándolos.

## 3. METODOLOGÍA

Para realizar esta revisión bibliográfica, se han tomado como referencia principal revisiones bibliográficas como el artículo *Diabetes drugs in the fight against Alzheimer's disease* de *Boccardi et al.*, (2019) o el artículo *Antidiabetic therapies and Alzheimer disease*, de *Bendlin* (2019). A continuación, se han usado diferentes bases de datos fiables, así como páginas webs especializadas tanto en EA como en DMT2, así como en la página web de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Principalmente, se han usado bases de datos como PubMed, Medline, o Google Académico y la versión digital de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla (BIBUS), usando las palabras clave “Alzheimer disease”, “Diabetes mellitus”, “treatment”. Estos términos se han usado solos o combinados con diferentes criterios de búsqueda para conseguir acotar los resultados.

La bibliografía se ha enumerado siguiendo las directrices de las normas de Vancouver, por orden alfabético. En caso de que coincida el primer autor, se ha ordenado por fecha de publicación, de más antigua a más reciente.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA se define como un trastorno neurológico que cursa con la muerte neuronal que afecta principalmente a áreas asociadas a la función cognitiva, principalmente hipocampo y corteza. Es una enfermedad leve al inicio, pero conforme avanza la muerte celular, se va agravando y provocando el deterioro cognitivo. En sus estadios más avanzados la enfermedad causará la demencia y, finalmente, la muerte (*Romano et al., 2007*).

La demencia es el deterioro adquirido en las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de actividades de la vida diaria (*Romano et al., 2007*). Este será uno de los síntomas principales de esta enfermedad y una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores en todo el mundo (*OMS, 2021*).

La EA es una enfermedad crónica e irreversible. A nivel histopatológico, la EA se caracteriza por la presencia de placas amiloide, como resultado de la agregación de péptidos amiloide- $\beta$  (A $\beta$ ), y por la presencia de ovillos neurofibrilares (NFT), que se forman tras la hiperfosforilación de la proteína tau, junto con la atrofia y pérdida neuronal (*Sen et al., 2017*).

La forma precoz se inicia antes de los 65 años, mientras que la forma tardía se iniciará después de los 65 años. La forma precoz de la enfermedad se asocia al tipo hereditario y es probable que aparezca cuando hay un familiar de primer grado afectado. Los científicos han descrito tres genes cuyas mutaciones causan EA de inicio temprano. Al heredar uno de estos genes mutados de tus padres, es probable que sufras síntomas de Alzheimer antes de los 65 años. Los principales genes involucrados son: APP (proteína precursora del amiloide) junto a PSEN1 y PSEN2, que codifican a las presenilinas 1 y 2, subunidades catalíticas de la  $\gamma$ -secretasa (*Vetrivel et al., 2006*).

En cuanto a la forma tardía o idiopática es la más frecuente y afectará casi al 85% de la población que sufre EA (*Criado y García, 2017*). Se corresponde a una proporción aproximada de 50 a 57% de todos los casos de demencia. Siendo la demencia una de las enfermedades con mayor y más rápido crecimiento a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad en los últimos 25 años (*Niu et al., 2017*).

El principal factor de riesgo genético para desarrollar la EA de inicio tardío se asocia al polimorfismo del gen *ApoE* que codifica a la proteína apolipoproteína E y que se encuentra en el cromosoma 19 (Yamazaki *et al.*, 2019). El gen *ApoE* tiene tres isoformas, la *ApoE* 4 es el principal factor genético de riesgo de Alzheimer: entre el 60 y el 80% de los pacientes con EA tienen al menos un alelo *ApoE* 4. La *ApoE* 3 se asocia con un riesgo intermedio, y la *ApoE* 2 con el menor riesgo de padecer la enfermedad. Las isoformas de *ApoE*, además de desarrollar un papel importante en la homeostasis de los lípidos en la periferia, modulan múltiples vías en el cerebro, incluyendo el transporte de lípidos, la integridad y plasticidad sináptica, el metabolismo de la glucosa y la función cerebrovascular. Los estudios patológicos del tejido cerebral de pacientes con EA realizados post mortem han descubierto que *ApoE* 4 agrava la acumulación intraneuronal de  $A\beta$ , la acumulación de placas en el parénquima cerebral, la formación de oligómeros de  $A\beta$  neurotóxicos y la gravedad de la angiopatía amiloide cerebral (Yamazaki *et al.*, 2019).

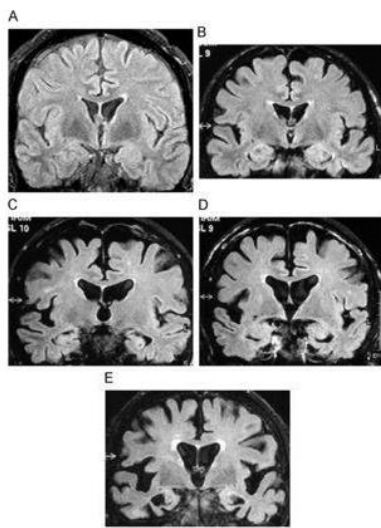


Figura 1: Demencia de Alzheimer. Imágenes coronales en FLAIR que revelan la evolución de la pérdida de volumen cortical temporal desde un estadio normal, grado 0 (A); deterioro cognitivo ligero, grado 1 (B); demencia leve, grado 2 (C), y avanzada, grado 4 (D). Imagen tomada de Arana, 2010.

#### 4.1.1 Placa $\beta$ -amiloide

La formación de la placa  $\beta$ -amiloide se considera el inicio del desarrollo de la EA (Karran *et al.*, 2011). La APP es una proteína de membrana cuya función aún no está perfectamente definida, y es fundamental en la patogénesis (Sen *et al.*, 2017). Se sintetiza en el retículo endoplasmático rugoso y pasa por el aparato de Golgi en el que ocurre la modificación transcripcional, se empaqueta en vesículas de transporte, atraviesa el citoplasma y se inserta en la membrana celular. En este lugar, APP es procesada por acción de diferentes proteasas, siguiendo dos procesos que compiten por

la misma parte de la proteína que son la *vía no amiloidogénica* (escisión por  $\alpha$ -secretasa) y la *vía amiloidogénica* (escisión por  $\beta$ -secretasa) donde se generan los péptidos A $\beta$  de longitud variable.

Los péptidos A $\beta$  tienen una solubilidad limitada y forman autoagregados, siendo la especie más larga (A $\beta$ 1-42) las más propensa a agregarse formando las placas de A $\beta$ , que estarán compuestas por péptidos insolubles principalmente de 42 aminoácidos (A $\beta$ 1-42) y las formas oligoméricas de A $\beta$ 1-42, que se cree que tienen un mayor potencial neurotóxico que los monómeros o las fibrillas (Walsh *et al.*, 2002).

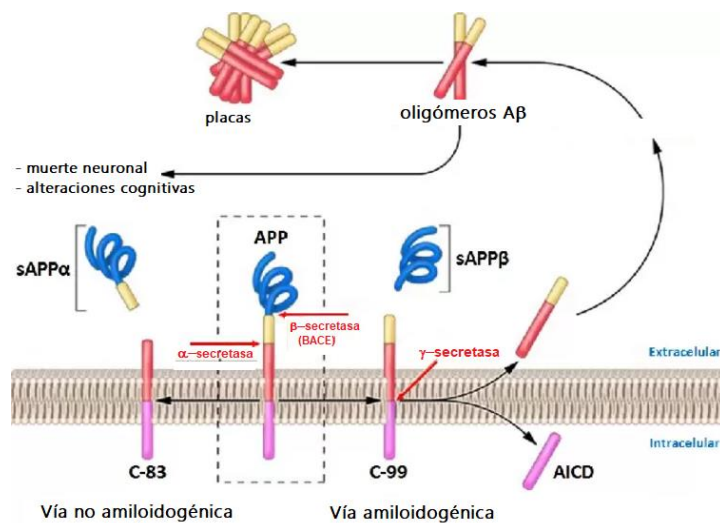


Figura 2: Procesamiento del APP y acumulación de A $\beta$ . El APP maduro (recuadro discontinuo) es metabolizado por 2 vías que compiten entre sí, la vía de la  $\alpha$ -secretasa que genera sAPP $\alpha$  y C83 (izq.) y la vía de la  $\beta$ -secretasa (BACE) que genera sAPP $\beta$  y C99 (der.). Algunas escisiones de la  $\beta$ -secretasa se desplazan 10 residuos de aminoácidos y generan sAPP $\beta'$  y C89. BACE escinde la APP en Asp1 o bien entre Tyr10 y Glu11 de A $\beta$ , produciendo fragmentos C-terminales C99 y C89, respectivamente. Todos los fragmentos carboxiterminales son sustratos para la  $\gamma$ -secretasa, generando el dominio intracelular de APP (AICD) y, respectivamente, los péptidos secretados p3, así como diversos péptidos A $\beta$ , A $\beta$ 1-40/42 y A $\beta$ 11-40/42. A $\beta$  se agrega en oligómeros. Los oligómeros se consideran las neurotoxinas más potentes, mientras que la placa senil en fase final es relativamente inerte. Imagen tomada de Gandy, 2005.

Hay diferentes proteasas para la degradación metabólica de estos péptidos, son capaces de degradar las formas monoméricas, oligoméricas y/o fibrilares: neprilisina puede eliminar A $\beta$  insoluble asociado a la membrana y las formas monoméricas y oligoméricas, pero es una proteína que se ve disminuida en el envejecimiento.

Mientras que el aumento de la producción de A $\beta$  puede causar la EA de inicio temprano, la EA de inicio tardío puede ser causada por A $\beta$  debido a las interacciones con la proteína ApoE 4, la reducción de la proteólisis, la disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica, o por la ineficacia del transporte del líquido cefalorraquídeo (Mawuenyega *et al.*, 2010).

#### 4.1.2 Tau hiperfosforilado

La proteína tau es un fosfolipopéptido que se asocia a los microtúbulos del citoesqueleto, su función biológica es promover el ensamblaje de tubulina en los mismos y favorecer su polimerización, son esenciales para la supervivencia celular porque ayudan a mantener la estructura interna de la célula. Además, participan en el transporte axonal y en el mantenimiento estructural de la neurona.

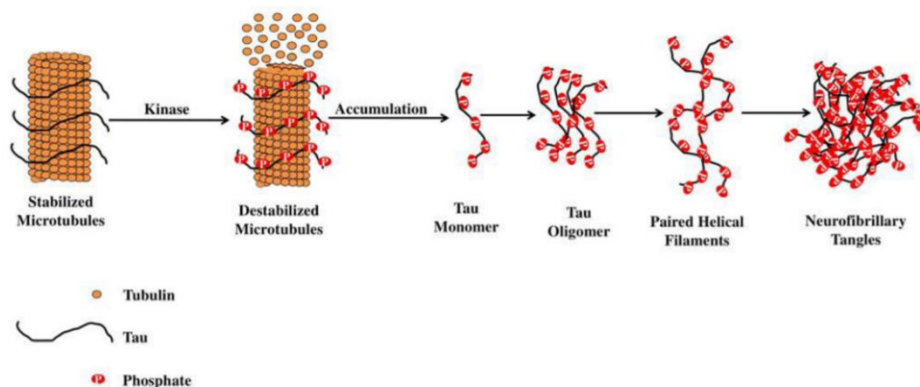


Figura 3: La estabilización de la proteína tau asociada a los microtúbulos se encuentra controlada por quinasas. La hiperfosforilación irregular de las proteínas tau provoca una despolimerización del microtúbulo y conduce a la generación de oligómeros de tau citoplasmáticos insolubles, que luego se acumulan para formar protómeros. Posteriormente, dos protómeros se enroscan entre sí para generar filamentos helicoidales apareados, que se agregan y, por último, se forman NFT. Imagen tomada de Mamun *et al.*, 2020.

Las placas neuríticas se forman por la hiperfosforilación de tau en las neuronas con degeneración neurofibrilar y en las neuritas distróficas cerca de los depósitos A $\beta$ . La aparición temporal y espacial de estos ovillos refleja la gravedad de la enfermedad más estrechamente que la presencia de placas amiloides.

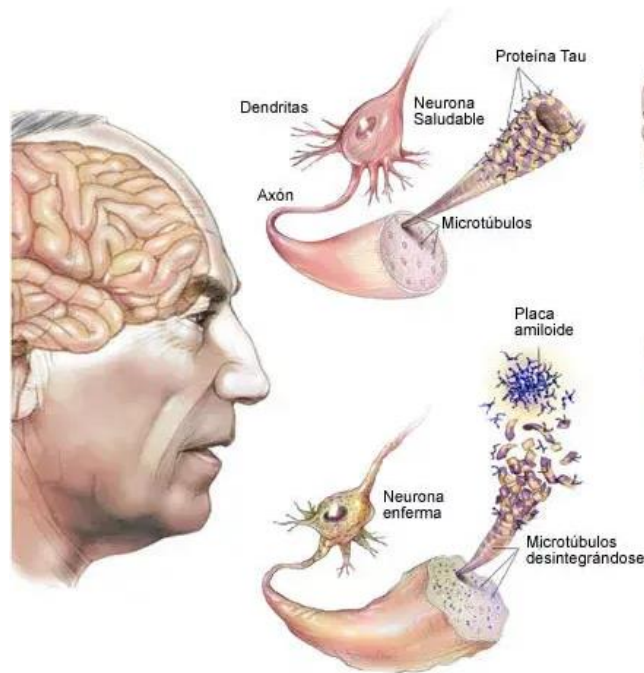


Figura 4: Las neuronas que tienen cerca placas amiloides sufren hiperfosforilación de tau y esto provocará que los microtúbulos se desintegren.

#### 4.1.3 Etiología

Estudios en modelos animales y en humanos han puesto de manifiesto que el daño neuronal en la EA se asocia a estrés oxidativo, alteraciones mitocondriales y neuroinflamación.

Además, existen evidencias convincentes de que la EA podría considerarse un trastorno metabólico en el que la utilización de la glucosa cerebral y la producción de energía se ven afectadas. Así, aproximadamente el 80% de los sujetos con EA se ven afectados por un estado de resistencia a la insulina o padecen DMT2 (*De la Monte, 2014*). La resistencia a la insulina incluye hiperactividad, insulinemia, hiperglucemia crónica, inflamación y cambios vasculares, afecciones que podrían estar asociados a las causas del daño cerebral.

Por ello establecer una conexión epidemiológica entre la DMT2 y la demencia se plantea como un importante desafío de salud pública, pero también una oportunidad para comprender mejor estas enfermedades y su tratamiento.

## 4.2 DIABETES MELLITUS TIPO II

La DMT2 es una enfermedad crónica que se muestra cuando el organismo no usa eficazmente la insulina que produce. Este trastorno metabólico está asociado principalmente al sobrepeso y la inactividad física. La enfermedad puede diagnosticarse varios años después de manifestarse los primeros síntomas, cuando ya se han dado diversas complicaciones (OMS, 2021).

### 4.2.1 Insulina

La insulina es una hormona peptídica que se produce principalmente en las células  $\beta$  endocrinas de los islotes de Langerhans del páncreas (Baskin et al., 1983).

Las acciones de la insulina están mediadas por la unión al receptor de insulina (IR). Este receptor es una proteína transmembrana heterotetramérica que consta de dos subunidades  $\alpha$  extracelulares y dos subunidades  $\beta$  transmembrana, (Zeng et al., 2016).

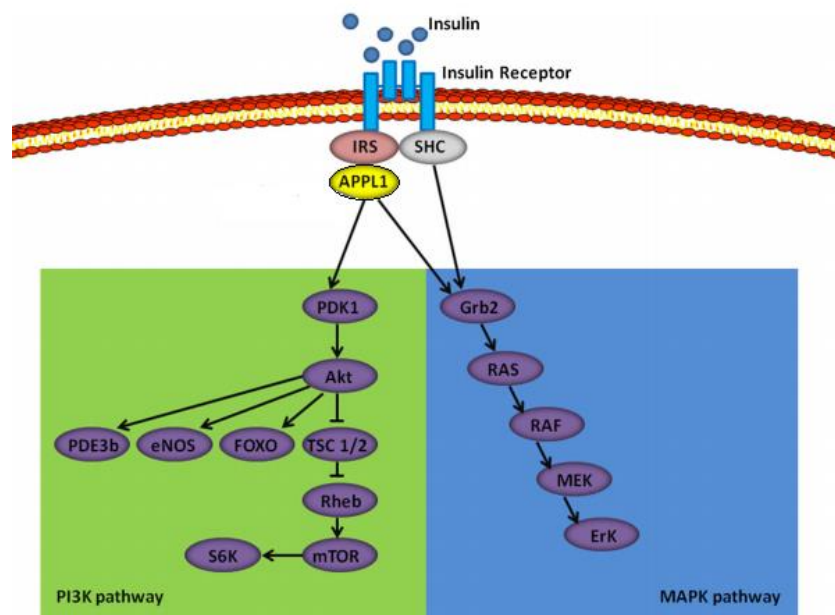


Figura 5: Las dos posibles rutas que se dan tras la unión de insulina con IR y la posterior fosforilación de este receptor. Imagen modificada de Zeng et al., 2016.

La unión de insulina al receptor conduce a una rápida autofosforilación de este en el dominio intracelular, seguida de la fosforilación de residuos de tirosina de los sustratos del receptor de insulina (IRS). La interacción entre IR e IRS está mediada por proteínas adaptadoras (APPL1). Esto lleva a la activación de las vías descendentes, como las cascadas PI3K y las cascadas MAPK (Zeng et al., 2016).

#### 4.2.2 Ruta AKT/GSK

La vía de la fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K) es el mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones sobre el metabolismo de la glucosa y de lípidos (*Olivares y Arellano., 2008*).

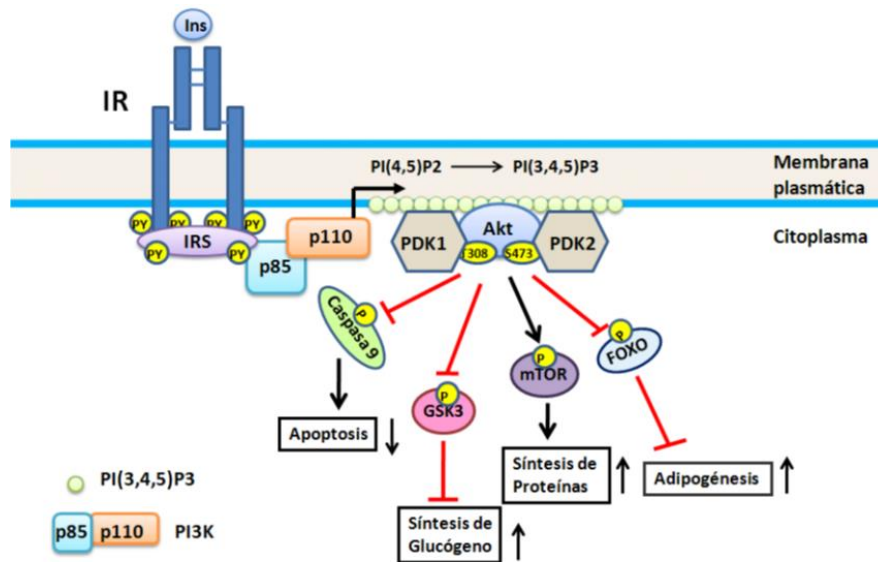


Figura 5: Esquema de activación de la vía PI3K/AKT por insulina. Imagen tomada de *Olivares y Arellano., 2008*.

La vía empieza cuando el receptor IR activo y fosforilado, activa a IRS que tiene varios sitios de fosforilación en residuos de Tyr. Estos al ser fosforilados por IR, pasan a ser sitios de unión y activan a proteínas con dominio SH2 como PI3K. PI3K tiene una subunidad reguladora (p85) y otra catalítica (p110), al unirse p85 con IRS-1 se activa la subunidad p110, esta tendrá acceso al sustrato inositol 4,5-bifosfato (PI(4,5)P2), que será fosforilado a inositol 1,4,5-trisfosfato (PI(3,4,5)P3). En este momento se unirán las quinasas de Ser (PDK1 y AKT). Hay 3 isoformas de la enzima AKT, la isoforma 2 es la que juega un papel importante en la incorporación de glucosa inducida por insulina. AKT va a regular diversos efectos metabólicos de la insulina mediante la fosforilación de sustratos, entre ellos la enzima glucógeno sintasa, la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3), la sintasa de óxido nítrico inducible, la fosfofructoquinasa 2, la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (factor de transcripción CREB), la molécula blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR), la caspasa 9 y la proteína antiapoptótica antagonista de Bcl2 (*Olivares y Arellano., 2008*).



GSK3 es una proteína quinasa dirigida por serina/treonina que se encuentra ampliamente distribuida en todos los eucariotas, con más de una proteína específicamente identificadas como sustratos (*Sutherland, 2011*). La señalización de AKT, que interviene en el crecimiento, la proliferación y la síntesis de proteínas induce la inhibición de la glucógeno sintasa quinasa-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) que inactiva la enzima clave en la glucogénesis, la glucógeno sintasa. Así, mientras que en condiciones normales la señalización de la insulina conduce a la inactivación de GSK-3 $\beta$ , la resistencia a la insulina conduce a la desfosforilación y activación de GSK-3 $\beta$ . Se sabe que el aumento de la activación de GSK-3 $\beta$  conduce a una mayor producción de A $\beta$  y posteriormente aumenta la fosforilación de tau asociada a la formación de factor de necrosis tumoral (TNF) (*Boccardi et al., 2019*).

### **4.3 RELACIÓN ENTRE LA DMT2 Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La DMT2 es un trastorno metabólico complejo asociado a varias complicaciones micro y macrovasculares, que incluyen retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedades cardiovasculares. Aunque los mecanismos entre diabetes y estas complicaciones están bien establecidos, el impacto de la diabetes en el cerebro, en particular sobre el deterioro cognitivo, aún no está claro (*Boccardi et al., 2019*).

A continuación, se tratan las diferentes vías que pueden relacionar la diabetes con el deterioro cognitivo:

#### *4.3.1 Insulina en el cerebro*

El cerebro consume mucha energía a pesar de ser un órgano que solo ocupa el 2 % del peso corporal. Esta elevada demanda de energía en el cerebro implica alta producción de ATP a partir de la oxidación de la glucosa y la fosforilación oxidativa en las mitocondrias (*Chen y Zhong, 2013*).

Tradicionalmente se consideraba que el cerebro era un órgano ‘insensible a la insulina’, pero estudios recientes han demostrado que las acciones de la insulina están extendidas en el sistema nervioso central (SNC) y tienen una gran importancia en el desarrollo normal, la ingesta de alimentos y el equilibrio energético (*Chiu y Cline 2010*). La insulina asegura los niveles de glucosa del cerebro. En este sentido cabe resaltar que, si bien, en el cerebro se expresan principalmente los transportadores de glucosa independientes de insulina, GLUT1 (células endoteliales de la barrera

hematoencefálica (BHE) y astrocitos), GLUT2 (neuronas del hipotálamo e hipocampo, astrocitos), GLUT3 (células endoteliales de la BHE, astrocitos), GLUT5 (microglía), y GLUT6 (neuronas); pero también hay cierta expresión de los transportadores dependientes de la insulina, GLUT4 y GLUT8 (*Duelli y Kuschinsky 2001*).

La insulina secretada por las células  $\beta$  puede atravesar la barrera hematoencefálica a través de un proceso saturable, mediado por receptor, o cruzar la barrera sanguíneo-encefálica en el plexo coroideo de los ventrículos (*Meijer et al., 2016*). Se ha demostrado que la insulina periférica contribuye a mantener el nivel de insulina en estado estable en el cerebro (*Csajbok y Tamas, 2016*).

Pero, la insulina periférica puede no ser suficiente para asegurar el nivel de glucosa necesario para el cerebro, por tanto, la insulina secretada por las neuronas o los astrocitos desempeña un papel esencial para sostener las demandas de alta energía asociadas a las funciones cerebrales (*Nakabeppu Y, Ninomiya T, 2019*). *Csajbok y Tamas* determinaron en 2016 que las fuentes de insulina cerebral eran la insulina pancreática y la que se sintetiza en el cerebro. Estudios posteriores han descubierto ARNm de *Ins2* e *Ins1* en astrocitos aislados de las cortezas cerebrales de embriones de rata y se ha descrito que la insulina secretada es neuroprotectora para las neuronas cocultivadas (*Takano et al. 2018*).

Se ha demostrado que al igual que en la periferia, la insulina ejerce efectos específicos en el cerebro a través de IR. En ratas, este receptor se encuentra principalmente en el bulbo olfativo, la corteza cerebral, el hipotálamo, el hipocampo y el cerebelo (*Zhen et al., 2016*). Otro receptor importante es el receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1R) (*Kleinridders et al. 2014*). Al igual que IR, IGF-1R y sus dianas posteriores y el sustrato de IR (IRS-1 y el IRS-2), se distribuyen por todo el cerebro (*Kleinridders et al. 2014*). A través de estos receptores y vías de señalización cerebrales, la insulina afecta al comportamiento alimentario y al modo en que el organismo metaboliza la glucosa y las grasas en el hígado y en el tejido adiposo, así como varios aspectos de la memoria y la función cognitiva (*Meijer et al., 2016*). Además, también modula la actividad de neurotransmisores, la síntesis del colesterol cerebral y la función mitocondrial (*Kleinridders et al., 2014*).

Los principales depósitos de energía en el cerebro son los astrocitos, células que acumulan glucógeno y proporcionan energía en las situaciones de alta demanda.

Diversos estudios demuestran que los astrocitos desempeñan un papel esencial en la formación de la memoria a largo plazo convirtiendo el glucógeno en lactato y transportándolo a las neuronas (Newman et al. 2011).

En cuanto a la asociación entre insulina en el cerebro y EA sabemos que los niveles elevados de insulina en el cerebro se asocian con reducción de la eliminación de amiloide- $\beta$ . La enzima IDE, que degrada la insulina, es necesaria tanto para la degradación de la insulina como de A $\beta$  en la microglía y las neuronas. Dado que IDE es más selectiva para la insulina que para el A $\beta$ , bajo la condición de hiperinsulinemia A $\beta$  se ve privado de su principal mecanismo de eliminación (S. Roriz-Filho et al., 2009). Así, inevitablemente el A $\beta$  se acumula en el cerebro, promoviendo muchas de las características patológicas asociadas a la EA.

#### 4.3.2 Deterioro de la señalización de insulina

El exceso de glucosa promueve la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, que se caracteriza por la incapacidad de los tejidos periféricos para regular adecuadamente la homeostasis de la glucosa en respuesta a la insulina (Hwu et al. 2009).

Los cambios mediados por la diabetes en el SNC pueden, con el tiempo, acelerar el envejecimiento cerebral y aumentar el riesgo de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad, como la EA (Farooqui et al. 2012).

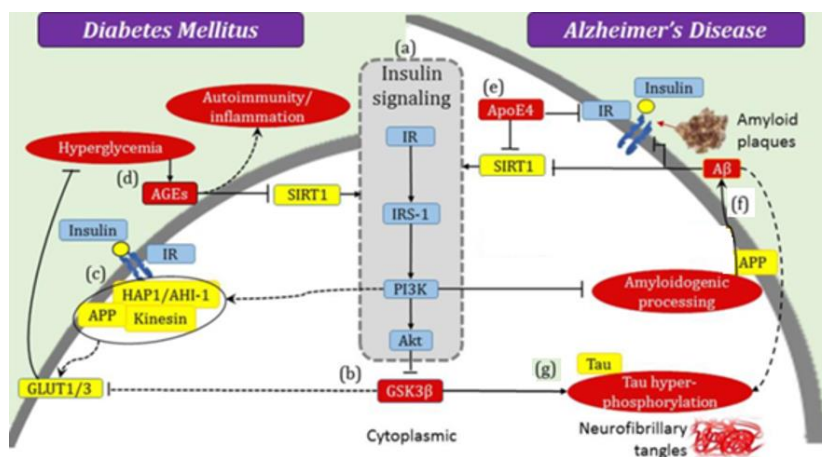


Figura 6: Correlación de la EA y la diabetes. Imagen modificada de Shieh et al., 2020.

En la figura 6 se resumen las vías que correlacionan una alteración en la señalización de la insulina y la EA. Como ya se ha descrito, tras la activación del IRS-1 (Fig. 6-a), se desencadena la activación de PI3K y, finalmente de Akt, inhibiendo GSK3 $\beta$ . En condiciones de resistencia a la insulina (Fig. 6-b), esta vía se altera y hay una menor producción de p-Akt. Niveles bajos del mismo contribuyen a la patología

neuronal ya que conlleva un mayor nivel de GSK3 $\beta$  activado y éste desempeña un papel en la inhibición del transportador neuronal de glucosa GLUT3, impidiendo que la célula capte glucosa adicional y, por tanto, agravando la condición de hiperglucemia, lo que conduce a un ciclo de deficiencia de la señalización de la insulina. Por otra parte, la activación de la PI3K (Fig. 6-c) conduce a la activación de factores que promueven el procesamiento no amiloidogénico del APP. Los niveles de insulina tienen un efecto regulador mutuo con el complejo HAP1/AHI1 y potencialmente con proteínas motoras como las quinesinas, promoviendo la actividad de GLUT3. Además, HAP1 y AHI1 también se asocian con y tienen papeles en la dirección del procesamiento de APP y el tráfico de APP.

Otros componentes importantes que pueden afectar a la patología son los productos finales de glicación avanzada (AGE) que se generan como resultado directo de la hiperglucemia, y son un síntoma común en los pacientes con diabetes. Los AGE (Fig. 6-d) pueden conducir a la autoinmunidad/inflamación e interrumpir la señalización celular normal generando una disminución de los niveles de la proteína SIRT1, lo que provoca la unión de la IR a un IRS-1 mal fosforilado, impidiendo la señalización efectiva de la insulina.

Se sabe que la ApoE 4 (Fig. 6-e) endógena inhibe la expresión y la actividad de la SIRT1, suprimiendo directamente la vía de señalización de la insulina. Además, se sabe que la ApoE 4 activa los RI y atrapa los RI dentro de la célula impidiendo el reciclaje eficiente del receptor durante la endocitosis. La inhibición de SIRT1 conduciría a un aumento de A $\beta$ . El A $\beta$  impide aún más la actividad de SIRT1, lo que lleva a una rápida degeneración.

En condiciones de resistencia a la insulina (Fig. 6-f), se promueve el procesamiento amiloidogénico, produciendo mayores cantidades de fragmentos de A $\beta$  secretados y, por tanto, placas amiloides. A su vez, el A $\beta$  favorece la formación de TNF y también impide que la insulina se una a su receptor, ya sea por degradación de los IR o por inhibición competitiva. Esto conduce a un ciclo que aumenta el aspecto neurodegenerativo de la resistencia a la insulina.

Finalmente, la actividad de GSK3 $\beta$  también conduce directamente a la hiperfosforilación de tau (Fig. 6-g), lo que lleva a la formación de NFTs que desestabilizan la integridad de los microtúbulos (*Shieh et al., 2020*).

### 4.3.3 Neuroinflamación

La neuroinflamación es una respuesta inflamatoria innata del sistema nervioso, que se encuentra mediada por citoquinas, quimioquinas, especies reactivas de oxígeno y vías moleculares relacionadas. La neuroinflamación contribuye a la patología de la EA al promover la acumulación de placa  $\beta$ -amiloide, (Tuppo y Arias, 2005) la hiperfosforilación de Tau, (Heneka et al., 2010), el daño oxidativo (Yin et al., 2016) y alteraciones de la plasticidad neuronal (Munoz y Ammit, 2014).

En este sentido, hay que resaltar que la resistencia a la insulina en la DMT2 genera estrés oxidativo, que a su vez provoca disfunción mitocondrial y activación de la respuesta inflamatoria. Ya hemos comentado que los AGEs contribuyen a la autoinmunidad e inflamación. Además, se sabe que hay una correlación entre resistencia a insulina y niveles elevados de citoquinas séricas como IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-18, factor de necrosis tumoral alfa, alfa-1 antitripsina y proteína C reactiva (Kandimalla et al., 2017).

### 4.3.4 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es una condición en la que la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) supera el sistema de defensa antioxidante celular. El cerebro es muy susceptible a un desequilibrio oxidativo debido a su alta demanda de energía, su elevado consumo de oxígeno y la abundancia de ácidos grasos poliinsaturados fácilmente peroxidables como los que se encuentran en el cerebro (Mecocci et al., 2018).

La sobreproducción de ROS y el aumento general del estrés oxidativo son características de la DMT2 (Mule y Singh, 2018).

La acumulación de proteínas oxidadas se encuentra en el hipocampo, lóbulos frontales y temporales de pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL), lo que sugiere un impacto temprano del daño oxidativo en el desarrollo de la EA (Sims-Robinson et al., 2010).

### 4.3.5 Senescencia

El envejecimiento es el principal factor de riesgo de la DMT2 y la EA, y ambas enfermedades pueden considerarse como "síndrome de envejecimiento acelerado" (Boccardi et al., 2019).

La senescencia celular es esencialmente una detención irreversible del crecimiento que se produce en respuesta a muchos factores de estrés, como la erosión de los

telómeros, el daño del ADN, el estrés oxidativo, la inflamación, la disfunción mitocondrial y la activación oncogénica (*Hernández-Segura et al., 2018*).

Las células senescentes se caracterizan por secretar citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento conocidos colectivamente como fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). Así, las células senescentes podrían ser un vínculo entre el envejecimiento y la inflamación que contribuye al desarrollo y la progresión de la DMT2 y la EA (*Palmer et al., 2015*).

#### *4.3.6 Conexión con la acetilcolinesterasa*

La acetilcolinesterasa (AChE) es la enzima clave del sistema nervioso colinérgico cuyos niveles están disminuidos en el cerebro de pacientes con EA. Una expresión anormal de AChE se asocia con las placas amiloides y los NFT en el cerebro de pacientes con EA (*Markowicz-Piasecka et al., 2017*).

La enzima butirilcolinesterasa (BuChE) es una enzima colinesterasa no específica y curiosamente en la EA los niveles cerebrales de AChE disminuyen mientras que los de BuChE aumentan. Este desequilibrio y cambio en la relación AChE/BuChE provoca un déficit colinérgico en el cerebro, debido a deficiencia en el neurotransmisor cerebral acetilcolina (*Mushtaq et al., 2014*).

A nivel sérico se sabe que las actividades de ambas enzimas, AChE y BuChE están elevadas tanto en DMT2 como en la EA (*Mushtaq et al., 2014*). Por tanto, podemos decir que el desbalance de AChE y la BuChE afecta tanto a la DMT2 como a la EA y las relaciona entre ellas.

## **4.4 FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER**

En los apartados anteriores hemos visto que son múltiples los vínculos entre la DMT2 y la EA. Estas conexiones han llevado a indagar si el uso de fármacos antidiabéticos puede ser una nueva perspectiva en el tratamiento de la EA.

Las opciones de tratamiento farmacológico para la DMT2 están disponibles desde hace varias décadas y se consideran seguras y bien toleradas (*Kahn et al., 2014*). El objetivo de estas terapias es estabilizar la concentración de glucosa en niveles próximos a los normales. Siendo este control eficaz para reducir las complicaciones micro y macrovasculares (*Boussageon et al., 2011*).

Los antidiabéticos mejoran la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, el metabolismo celular y pueden contrarrestar la inflamación tisular y el estrés oxidativo. Asimismo, se sabe que también pueden afectar positivamente al metabolismo celular en el cerebro y mejorar la cognición (*Boccardi et al., 2019*).

#### 4.4.1 Agente hipoglucemiantes

- *Insulina*

Los estudios preclínicos han demostrado que una inyección de insulina puede revertir el aumento de A $\beta$  cerebral inducido por una dieta alta en grasas y mejorar el deterioro cognitivo en modelos de ratón con EA (*Vandal et al., 2014*).

El estudio de *Ghasemi et al., 2014* evaluó el efecto protector del tratamiento con insulina intrahipocampal sobre las alteraciones del aprendizaje y la memoria inducidas por A $\beta$ , resolviendo que la insulina intrahipocampal, además de revertir el deterioro de la memoria inducido por A $\beta$ , revertía la activación de ERK y P38 en hipocampo (quinasas implicadas en control de apoptosis).

En humanos, los primeros estudios sugirieron que la administración aguda de insulina tiene efectos protectores en sujetos afectados por EA (*Craft et al., 1999*) y que mejora la memoria en adultos con EA (*Cholerton et al., 2013*). Sin embargo, la administración sistémica de insulina se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia (*Boccardi et al., 2019*). Para subsanar este inconveniente, se ha recurrido a la vía intranasal.

Los efectos positivos en la cognición tras la administración de insulina por vía intranasal se han demostrado en diferentes estudios en humanos sanos. Estos efectos son dependientes de la dosis. Dado que la insulina intranasal es una intervención segura, los estudios futuros deben realizarse con dosis mayores y tras una selección adecuada de los pacientes y tipos de insulina (*Boccardi et al., 2019*).

En la *tabla 1* podemos observar los diferentes estudios que se han realizado en humanos, en ellos se puede observar que el uso de insulina intranasal puede ser un tratamiento beneficioso frente a ciertos síntomas de la EA. En la mayoría de estos estudios se da una mejora de la memoria y las funciones cognitivas. Observándose también que la insulina detemir no es útil para el tratamiento de EA.

- *Sulfonilureas*

Las sulfonilureas (SU) son un grupo de fármacos antidiabético que estimulan la secreción de insulina al interactuar con los canales de potasio sensibles a ATP (KATP) en el páncreas. Los canales KATP se encuentran en muchas células excitables, como los miocitos cardíacos, las células secretoras de hormonas, el músculo esquelético y liso y las neuronas (*Seino, 1999*).

Se han encontrado diversos estudios que reconocen que las SU redujeron el riesgo de demencia en un 15% (*Bendlin, 2019*). El primer estudio clínico con tratamiento de glipizida en sujetos afectados por la DMT2 mostró mejora en el aprendizaje verbal (*Gradman et al., 1993*). En el estudio de *Exalto et al. (2012)* se describe que la incidencia de demencia en sujetos con DMT2 tratados con SU se redujo. El estudio experimental más reciente demostró que el tratamiento con glibenclamida en ratones db/db reducía el A $\beta$  del hipocampo, inhibía la apoptosis neuronal y mejoraba la plasticidad sináptica del hipocampo (*Cheng et al., 2016*).



Tabla 1. Estudios del uso de insulina intranasal en pacientes con deterioro cognitivo.

Insulina		
Estudio	Metodología	Resultados
<i>Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: Modulation by APOE genotype.</i> <i>Reger et al., 2006.</i>	13 hombres y mujeres adultos con EA temprana y 13 hombres y mujeres con DCL, emparejados con 35 controles.  Se administró placebo [solución salina], 20 UI y 40 UI de insulina 15 minutos antes de narrar una breve batería cognitiva.	La insulina intranasal, <b>mejoró</b> el recordatorio de la batería cognitiva sólo en las personas con problemas de memoria, mientras que los controles sanos no se beneficiaron y los portadores de <i>apoE4</i> mostraron signos de deterioro inducido por la insulina.
<i>Intranasal Insulin Improves Memory in Humans: Superiority of Insulin Aspart.</i> <i>Benedict et al., 2007.</i>	36 hombre jóvenes sanos. 4 x 40 UI/día durante 8 semanas.  Se les proporcionó una lista de 30 palabras codificadas una semana antes del inicio de la administración. También se proporcionó una lista de palabras al final, para recordar en corto plazo (3 minutos).	<b>Mejóro</b> el recuerdo diferido de una lista de 30 palabras codificadas una semana antes, una medida de la memoria declarativa dependiente del hipocampo. En cambio, el recuerdo inmediato de palabras (3 minutos) después de la codificación y las funciones de la memoria no declarativa <b>no se vieron afectadas</b> .
<i>Intranasal insulin improves cognition and modulates <math>\beta</math>-amyloid in early AD.</i> <i>Reger et al., 2008.</i>	25 adultos con DCL incluyendo síntomas amnésicos. 2 x 20 UI/día durante 3 semanas.  Recuerdo de historias, escucharon una historia con 44 fragmentos informativos. Se pidió que la repitieran inmediatamente y después de 20 minutos.	Los pacientes tratados con insulina mostraron <b>un aumento significativo del recuerdo de historias</b> en comparación con participantes tratados con un placebo.
<i>Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial.</i> <i>Craft et al., 2012.</i>	103 adultos de ambos sexos con DCL amnésico o EA de leve a moderada recibieron placebo o insulina regular. Placebo (solución salina), 20 UI insulina regular/día o 40UI insulina regular/día durante 4 meses.  Se les narró una historia y se les pidió que la repitieran inmediatamente y después de 20 minutos.	En las comparaciones con el grupo de placebo, <b>el recuerdo de la historia después de un retraso de 20 minutos fue mayor en el grupo de 20 UI</b> , pero <b>no en el grupo de 40 UI</b> , mientras que la capacidad funcional calificada por el cuidador se conservó en ambos grupos tratados con insulina.
<i>Effects of regular and long-acting insulin on cognition and Alzheimer's disease biomarkers: a pilot clinical trial.</i> <i>Craft et al., 2017.</i>	36 mujeres y hombres con diagnóstico de DCL o EA de leve a moderada. 40 UI/día insulina regular, placebo (solución salina) o 40 UI/día insulina detemir (acción prolongada) durante 4 meses.  Leer una historia con 44 bits informativos, repetirla inmediatamente y después de 20 minutos, así midieron el recuerdo retardado. Las puntuaciones de recuerdo selectivo se midieron con una lista de 12 palabras.	La administración intranasal de insulina regular comparada con el placebo <b>mejoró</b> los dos tipos de puntuaciones de memoria después de 2 y 4 meses de tratamiento.  La administración de insulina detemir (insulina de acción prolongada) <b>no tuvo efectos</b> .
<i>Safety, efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia.</i> <i>Craft et al., 2020.</i>	289 participantes (155 de ellos hombres) de entre 55 y 85 de edad con diagnóstico de DCL amnésico o EA. Dispositivo vía-Nase (49 pacientes) o 40 UI/día de insulina o placebo en dispositivo I109 (240 pacientes) durante 12 meses + 6 meses de extensión.  Usando el método ADAS-cog22 (Instrumento psicométrico que evalúa la memoria, la atención, el razonamiento, el lenguaje, la orientación y la praxis).	<b>No se observaron diferencias</b> entre la insulina y el placebo en la <b>medida primaria</b> o en otros resultados clínicos.  En los <b>análisis secundarios</b> de los participantes que utilizaron el dispositivo <i>ViaNase</i> , se observaron signos de <b>mejora en las puntuaciones de la ADAS-Cog-12</b> en la insulina en comparación con el grupo de placebo.

#### 4.4.2 Agentes antihiperglucemiantes

- *Metformina*

La metformina es una biguanida que aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y suprime la gluconeogénesis hepática. El mecanismo de acción es desconocido, pero se ha demostrado que el efecto antihiperglucémico de la metformina se debe principalmente a la inhibición de la producción hepática de glucosa (Song, 2016).

La metformina suele ser el primer medicamento prescrito para la DMT2, reduciendo la producción de glucosa en el hígado, aumentando la captación de glucosa en la periferia y mejorando la sensibilidad a la insulina (Bendlin, 2019).

También se descubrió que la metformina disminuye notablemente la expresión y la actividad de la proteína BACE1 en modelos de cultivo celular e *in vivo*. Como ya se ha descrito, BACE1 está implicada en la escisión de APP y la generación de A $\beta$ . En consecuencia, se ha comprobado que el tratamiento con metformina disminuye el nivel de A $\beta$  en el hipocampo y mejora el deterioro cognitivo en ratones db/db (Cheng et al., 2016).

Además, la metformina revierte fallos en la fosforilación del IR que conllevan a alteraciones neuronales debido a fallos en el aporte de oxígeno-glucosa, lo que se traduce en una mejora de la supervivencia neuronal (Łabuzek et al., 2010). También se ha descrito en estudios *in vitro* que la metformina puede resensibilizar la señalización de insulina (Gupta et al., 2011), tanto en neuronas primarias murinas de tipo salvaje como de ratones transgénicos y que produce una reducción de la fosforilación de tau (Kickstein et al., 2010) y disminuye la actividad de la AChE (Bhutada et al., 2011).

Sin embargo, Wang et al., (2017) han descrito un ligero aumento de la EA en pacientes tratados crónicamente con metformina. Por tanto, la evidencia de su uso en la EA es controvertida y se necesitan más estudios para aclarar el uso de este principio.

- *Tiazolidinedionas*

Las tiazolidinedionas (TZD), en concreto rosiglitazona y pioglitazona, son un tipo de fármaco utilizado en el tratamiento de la DMT2, que actúan como ligandos específicos del PPAR $\gamma$  (receptor activado por proliferadores de peroxisoma-gamma) (Medina et al., 2000). Se ha descrito que inducen efectos antiinflamatorios, así como

una mejora en la sensibilidad a la insulina, lo cual puede contribuir a disminuir el riesgo de daño neuronal (*Heneka et al., 2001*).

Rosiglitazona tiene un efecto neuroprotector al mejorar la resistencia neuronal a la insulina inducida por los oligómeros  $\beta$ -amiloides, y pioglitazona mejora el rendimiento cognitivo en ratas con problemas de memoria (*Cao et al., 2018*), además, un estudio *in vitro* reciente ha concluido que reduce los niveles de tau fosforilada y total, e inactiva la GSK3- $\beta$ , una importante quinasa de tau (*Hamano et al., 2016*). Pero, hay que tener en cuenta que actualmente solo pioglitazona está aprobada para el uso en el tratamiento de la diabetes, ya que rosiglitazona se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular (*Boccardi et al., 2019*).

*Umegaki en 2016* sugiere que las TZD pueden ser un tratamiento potencial para las alteraciones cognitivas de la EA, especialmente en la EA con diabetes.

Sin embargo, *Wu y colaboradores (2020)* han descrito en un estudio realizado con pacientes EA una asociación significativa entre el uso de tiazolidinediona y la disminución de la memoria. Sus resultados ponen de manifiesto que el uso de tiazolidinediona se asocia con una mayor tasa de disminución de la memoria retardada, particularmente en individuos no portadores del alelo ApoE 4. Apoyando este resultado, hay que resaltar que, en modelos animales con EA, la pioglitazona no tuvo efectos sobre la cognición o el uso de glucosa cerebral (*Masciopinto F, et al., 2012*).

Por tanto, los resultados que se han obtenido hasta ahora deben tratarse con precaución ya que son contradictorios y es necesario seguir investigando como podrían usarse estos fármacos en la EA.

- *Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4).*

Los inhibidores de la DPP-4 suprimen la degradación de las incretinas, como el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). GLP-1 y GIP son los principales responsables de la secreción de insulina posterior a la ingesta de nutrientes (*Romero-Zazueta, 2007*). En humanos, la principal fuente de GLP-1 son las células L del intestino, pero también es producido por las células  $\alpha$  del páncreas y en el sistema nervioso central.

Los inhibidores de la DPP-4 que se usan en el tratamiento de la DMT2, solos o en combinación con otros agentes orales o con la insulina son gliptina, saxagliptina, linagliptina, vildagliptina y sitagliptina, (*Boccardi et al., 2019*).

Los estudios experimentales basados en el efecto de las gliptinas sobre la cognición han demostrado ser beneficiosos. En 2014, *Rizzo et al.*, realizaron un estudio retrospectivo longitudinal y concluyeron que el uso durante dos años de inhibidores de la DPP-4 está asociado a una protección frente al deterioro de la función cognitiva en pacientes diabéticos con DCL. A pesar de que el estudio no se realizó en personas con EA, abre las puertas a una nueva investigación en la cual se incluya este tipo de pacientes y que sea útil para corroborar que el efecto producido por este tipo de fármaco también es eficaz en la enfermedad de EA.

Por otra parte, la vidagliptina ha demostrado que previene la disfunción mitocondrial en el cerebro y en el hipocampo, y mejoran el comportamiento de aprendizaje en ratas con resistencia a insulina inducida por una dieta alta en grasas, además de atenuar el deterioro de la función cognitiva causado por la dieta y restaurar la señalización de la insulina en el cerebro (*Pipatpiboon et al. 2013*).

La sitagliptina fue estudiada para pacientes diabéticos con EA y estos mostraron significativamente mayores puntuaciones en el ‘Mini Mental State Examination’ en comparación con los pacientes diabéticos con EA que recibieron metformina durante el período de tratamiento (*Isik et al., 2017*).

- *Análogos del GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1.*

En un estudio con animales, se ha demostrado que el GLP-1 protege a las neuronas del estrés oxidativo, reduce la apoptosis, las respuestas inflamatorias y la formación de placas, y preserva la plasticidad sináptica en el cerebro de ratón (*Athauda y Foltynie, 2016*).

La lixisenatida y la liraglutida, que son agonistas del receptor GLP-1, han demostrado que activan el AMPc en el cerebro e inducen la neurogénesis. Esto es importante porque la EA está asociada con la degeneración neuronal (*Hunter y Hölscher, 2012*). Estos agentes, al potenciar la neurogénesis, la sinaptogénesis y la protección contra las lesiones oxidativas, actúan como factores de crecimiento en el cerebro y, en última instancia, ralentizan la progresión neurodegenerativa que es la clave de la EA (*Gejl et al., 2016*).

En estudios con primates se ha visto que, la liraglutida protegió a los primates contra la pérdida de receptores de insulina y la disfunción sináptica, provocando así una reducción en la fosforilación de tau (*Batista et al., 2018*).

Será necesaria la realización de ensayos clínicos amplios, aleatorios y controlados en el futuro para así poder evaluar la eficacia de los agonistas del receptor de GLP-1 en el tratamiento y la prevención de enfermedades neurodegenerativas en pacientes diabéticos y no diabéticos (*Yildirim Simsir et al., 2018*).

- *Inhibidores de SGLT-2* (cotransportador sodio- glucosa tipo 2)

En el túbulo contorneado proximal hay 2 cotransportadores de sodio-glucosa, el SGLT2 y el SGLT1, que se encargarán de reabsorber la glucosa y devolverla a la sangre (*Mediavilla Bravo, 2014*).

Los inhibidores de SGLT-2 ejercen su acción en las nefronas, inhibe la reabsorción de glucosa, favorece la glucosuria, la natriuresis y provoca una pérdida neta de calorías, peso corporal y tensión arterial, efectos metabólicos de especial interés en el paciente DMT2, hipertenso y obeso (*American Diabetes Association, 2017*).

En la actualidad hay tres inhibidores selectivos de SGLT2 aprobados para el tratamiento de la diabetes (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina), pero no todos han sido estudiados en EA.

*Hierro-Bujalance et al. (2020)*, realizaron un estudio con empagliflozina, en el cual se detectó una reducción de la densidad de placa senil y de los niveles de A $\beta$  soluble e insoluble en la corteza y el hipocampo de ratones del modelo APP/PS1xd/db tratados con empagliflozina.

Actualmente, la evidencia de este tratamiento es escasa y serán necesarias posteriores investigaciones que proporcionen más información.

## 5. CONCLUSIONES

1. La EA y la DMT2 son las patologías más prevalentes en la edad avanzada. En la actualidad existen evidencias que relacionan ambas patologías, siendo la resistencia a la insulina la principal vía de relación entre ambas enfermedades.
2. En condiciones de resistencia a la insulina se altera la vía de señalización del receptor IR, fundamentalmente la vía PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ , que lleva a la inhibición del transportador neuronal de glucosa GLUT3, impidiendo que la célula capte glucosa adicional.
3. Los cambios en la vía PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ , promueven el procesamiento amiloidogénico de APP, produciendo mayores cantidades de fragmentos de A $\beta$ . A su vez, el A $\beta$  favorece la formación de ovillos neurofibrilares.
4. La resistencia a la insulina en la DMT2 genera estrés oxidativo, que a su vez provoca disfunción mitocondrial y activación de la respuesta inflamatoria, factores todos que contribuyen al deterioro cognitivo que caracteriza la EA.
5. La relación entre EA y DMT2 ha llevado a estudiar el posible uso de fármacos antidiabéticos en la EA. Los resultados más prometedores se han encontrado con insulina intranasal ya que, en dosis adecuadas, va a mejorar la memoria y las funciones cognitivas.
6. La metformina y las TZD han demostrado ser eficaces en algunos estudios y en otros su uso ha sido contraproducente, por lo que no hay resultados concluyentes para estos fármacos.
7. El resto de los fármacos han demostrado cierta evidencia, pero será necesario seguir investigándolos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): S1-S135.
2. Arana Fernández de Moya E. Demencias e imagen: lo básico. *Radiología*. 2010; 52(1), 4–17.
3. Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov*. 2016; 21, 802–818.
4. Baskin DG, Porte D, Guest K, Dorsa DM. Regional Concentrations of Insulin in The Rat Brain, *Endocrinology*. 1983; 112 (3): 898–903.
5. Batista AF, Forny-Germano L, Clarke JR, Lyra E Silva NM, Brito-Moreira J, Boehnke SE et. al.: The diabetes drug liraglutide reverses cognitive impairment in mice and attenuates insulin receptor and synaptic pathology in a non-human primate model of Alzheimer's disease. *J Pathol* 2018; 245: 85-100.
6. Bendlin BB. Antidiabetic therapies and Alzheimer disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019; 21(1): 83-91.
7. Benedict C, Hallschmid M, Schmitz K, Schultes B, Ratter F, Fehm HL et al. Intranasal Insulin Improves Memory in Humans: Superiority of Insulin Aspart. *Neuropsychopharmacol*. 2007; 32: 239–243.
8. Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, Tawari S, Patil S, Dixit P et al. Protection of cholinergic and antioxidant system contributes to the effect of berberine ameliorating memory dysfunction in rat model of streptozotocin- induced diabetes. *Behav. Brain Res*. 2011; 220: 30–41.
9. Boccardi V, Murasecco I, Mecocci P. Diabetes drugs in the fight against Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2019; 54 (100936).
10. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2011; 343: d4169.
11. Cao B, Rosenblat JD, Brietzke E, Park MSc C, Lee MSc, Musial MD N et al. Comparative efficacy and acceptability of antidiabetic agents for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 2467– 2471.

12. Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol.* 2013; 108:21–43.
13. Cheng H, Shang Y, Jiang L, Shi T, Wang L. The peroxisome proliferators activated receptor-gamma agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease and mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int. J. Neurosci.* 2016; 126: 299–307.
14. Chiu SL, Cline HT. Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function. *Neural Dev.* 2010; 5:7.
15. Cholerton B, Baker LD, Craft S. Insulin, cognition, and dementia. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 719 (1–3): 170–179.
16. Craft S, Asthana S, Newcomer JW, Wilkinson CW, Matos IT, Baker LD et al. Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1999; 56: 1135–1140.
17. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 29.
18. Craft S, Raman R, Chow TW, Rafii MS, Sun CK, Rissman RA et al. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020; 77(9):1099-1109.
19. Craft S., Claxton A, Baker LD, Hanson AJ, Cholerton B, Trittschuh EH, Dahl D, Caulder E, Neth B, Montine TJ, Jung Y, Maldjian J, Whitlow C, Friedman S. Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease Biomarkers: A Pilot Clinical Trial. *J Alzheimers Dis.* 2017; 57(4):1325-1334.
20. Criado Gutiérrez JM, García Meilán JJ. Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas; aspectos psicosociales [En Línea]. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain. [Consultado en marzo de 2021]. Disponible en: [https://fama.us.es/permalink/34CBUA\\_US/3enc2g/alma991013355056004987](https://fama.us.es/permalink/34CBUA_US/3enc2g/alma991013355056004987)
21. Csajbok EA, Tamas G. Cerebral cortex: a target and source of insulin? *Diabetologia.* 2016; 59:1609–1615.
22. De la Monte SM. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: Mini review. *European Neuropsychopharmacology.* 2014; 24 (12): 1954-1960.



23. De Matos AM, De Macedo MP, Rauter AP. Bridging Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease: Assembling the Puzzle Pieces in the Quest for the Molecules With Therapeutic and Preventive Potential. *Med. Res. Rev.* 2018; 38: 261-324.
24. Deslandes A, Moraes H, Ferreira C, Veiga H, Silveira H, Mouta R et al. Exercise and mental health: many reasons to move. *Neuropsychobiology.* 2009; 59:191–198.
25. Duelli R, Kuschinsky W. Brain glucose transporters: relationship to local energy demand. *News in physiological sciences: an international journal of physiology produced jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society.* *News Physiol Sci.* 2001; 16:71–76.
26. Exalto LG, Whitmer RA, Kappelle LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia, and Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.* 2012; 47: 858–864.
27. Farooqui A, Farooqui T, Panza F, Frisardi V. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders. *Cell Mol Life Sci.* 2012; 69:741–762.
28. Farooqui A. *Metabolic Syndrome: An Important Risk Factor for Stroke, Alzheimer Disease, and Depression.* Columbus, OH, USA: Springer; 2013.
29. Gandy S. The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease. *J Clin Invest.* 2005; 115(5):1121-9.
30. Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, Møller A, Hansen SB, Vang K et al. In Alzheimer's disease, 6-Month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Front. Aging Neurosci.* 2016; 8, 108.
31. Ghasemi R, Zarifkar A, Rastegar K, Maghsoudi N, Moosavi M. Insulin protects against A $\beta$ -induced spatial memory impairment, hippocampal apoptosis, and MAPKs signaling disruption. *Neuropharmacology.* 2014; 85: 13–120.
32. Gradman TJ, Laws A, Thompson LW, Reaven GM. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1993; 41: 1305–1312.
33. Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology.* 2011; 60: 910–920.

34. Hamano T, Shirafuji N, Makino C, Yen S-H, Kanaan NM, Ueno A et al. Pioglitazone prevents tau oligomerization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016; 478: 1035–1042.
35. Heneka MT, O'Banion MK, Terwel D, Kummer MP. Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. *J. Neural Transm.* 2010; 117: 919–947.
36. Hernández-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence. *Trends Cell Biol.* 2018; 28: 436–453.
37. Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, Del Marco A, Herrera M, Carranza-Naval MJ; Suarez J et al. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Alzheimer's Res. Ther.* 2020, 12, 1–13.
38. Hunter K, Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 33.
39. Hwu CM, Liou TL, Hsiao LC, Lin MW. Prehypertension is associated with insulin resistance. *Q J Med.* 2009; 102:705–711.
40. Isik AT, Soysal P, Yay A, Usarel C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 123:192-8.
41. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology, and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014; 383(9922):1068–83.
42. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017; 1863: 1078–1089.
43. Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10(9):698-712.
44. Kickstein E, Krauss S, Thornhill P, Rutschow D, Zeller R, Sharkey J et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010; 107: 21830–21835.
45. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes.* 2014; 63:2232–2243.

46. Łabuzek K, Suchy D, Gabryel B, Bielecka A, Liber S, Okopień B. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62:956–965.
47. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153 (6): 1194–1217.
48. Mamun AA, Uddin MS, Mathew B, Ashraf GM. Toxic tau: structural origins of tau aggregation in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2020; 15 (8):1417-1420.
49. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Mateusiak Ł, Mikiciuk-Olasik E, Huttunen KM. Metformin and its sulfenamide prodrugs inhibit human cholinesterase activity. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017:1–11.
50. Masciopinto F, Pietro ND, Corona C, Bomba M, Pipino C, Curcio M et al. Effects of long-term treatment with pioglitazone on cognition and glucose metabolism of PS1-KI, 3xTg-AD, and wild-type mice. *Cell Death Dis.* 2012; 3(12): e448.
51. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC et al. Decreased clearance of CNS betaamyloid in Alzheimer's disease. *Science* 2010; 330 (6012): 1774.
52. Mecocci P, Boccardi V, Cecchetti R, Bastiani P, Scamosci M, Ruggiero C et al. A long journey into aging, brain aging, and Alzheimer's disease following the oxidative stress tracks. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 62: 1319–1335.
53. Mediavilla Bravo JJ. Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación, SEMERGEN - Medicina de Familia. 2014; 40 (2): 34-40.
54. Medina G, Sewtera C, Vidal Puig AJ. PPAR $\gamma$  y tiazolidinedionas, algo más que un tratamiento contra la diabetes. *Med. Cli.* 2000; 115 (10): 392-397.
55. Meijer RI, Gray SM, Aylor KW, Barrett EJ. Pathways for insulin access to the brain: the role of the microvascular endothelial cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 311: H1132–H1138.
56. Mule NK, Singh JN. Diabetes mellitus to neurodegenerative disorders: is oxidative stress fueling the flame? *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2018; 17: 644–653.
57. Munoz L, Ammit AJ. Targeting p38 MAPK pathway for the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2010; 58: 561–568.

58. Mushtaq G, Greig NH, Khan JA, Kamal MA. Status of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2014; 13: 1432–1439.
59. Nakabeppu Y, Ninomiya T. *Diabetes Mellitus: A risk factor for Alzheimer's Disease*. Singapore: Springer; 2019.
60. Newman LA, Korol DL, Gold PE. Lactate produced by glycogenolysis in astrocytes regulates memory processing. *Plos One*. 2011; 6 (12): e28427.
61. Niu H, Álvarez-Álvarez i, Guien-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e Incidencia de la Enfermedad de Alzheimer en Europa: metanálisis. *Neurología*. 2017; 32: 523-532.
62. Olivares Reyes JA, Arellano Plancarte A. Bases Moleculares De Las Acciones De La Insulina\*. *Reb*. 2008; 27(1): 9-18.
63. Organización Mundial de la Salud. Datos interesantes acerca del envejecimiento [en línea]. [Consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/ageing/about/facts/es/>
64. Organización Mundial de la Salud. Demencia [en línea]. [Consultado en marzo de 2021] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
65. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [en línea]. [Consultado en marzo de 2021] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
66. Palmer AK, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Chini EN, Xu M, Kirkland JL. Cellular senescence in type 2 diabetes: a therapeutic opportunity. *Diabetes*. 2015; 64: 2289–2298.
67. Pipatpiboon N, Pintana H, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. DPP4-inhibitor improves neuronal insulin receptor function, brain mitochondrial function and cognitive function in rats with insulin resistance induced by highfat diet consumption. *Eur. J. Neurosci*. 2013; 37: 839–849.
68. Reger MA, Watson GS, Frey WH, Baker LD, Cholerton B, Keeling ML et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol*. 2006; 27: 451–458.
69. Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology*. 2008; 70: 440–448.

70. Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V, Angellotti E, Marfella R, Paolisso G. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69:1122-31.
71. Romano M, Nissen MD, Del Huerto N, Parquet C. Enfermedad de Alzheimer. *Revista de posgrado de la vía cátedra de medicina*. 2007; 75, 9-12.
72. Romero ZA. Polipéptido insulínico dependiente de glucosa y péptido semejante al glucagón tipo 1: acciones fisiológicas e implicaciones en la diabetes tipo 2 y la obesidad. *Rev Endocrinol Nutr*. 2007; 15(3):156-164.
73. S. Roriz-Filho J, Sá-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves MLF et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2009; 1792 (5): 432–443.
74. Seino S. ATP-sensitive potassium channels: a model of heteromultimeric potassium channel/receptor assemblies *Annu. Rev. Physiol*. 1999; 61: 337-362.
75. Sen D, Majumder A, Arora V, Yadu N, Chakrabarti R. Taming Alzheimer's disease: New perspectives, newer horizons. *Iranian Journal of Neurology*. 2017; 16 (3):146-155.
76. Shieh JCC, Huang PT, Lin, YF. Alzheimer's Disease and Diabetes: Insulin Signaling as the Bridge Linking Two Pathologies. *Mol Neurobiol*. 2020; 57: 1966–1977.
77. Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat. Rev. Neurol*. 2010; 6: 551–559.
78. Song R. Mechanism of metformin: a tale of two sites. *Diabetes Care*. 2016; 39: 187–189.
79. Sutherland C. What are the bona fide GSK3 substrates? *Int J Alzheimer's Dis*. 2011; 2011: 505607.
80. Takano K, Koarashi K, Kawabe K, Itakura M, Nakajima H, Moriyama M et al. Insulin expression in cultured astrocytes and the decrease by amyloid  $\beta$ . *Neurochem Int*. 2018; 119: 171–177.
81. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2005; 37: 289–305.
82. Umegaki H. Therapeutic potential of antidiabetic medications in the treatment of cognitive dysfunction and dementia. *Drugs Aging*. 2016; 33: 399-409.

83. Vandal M, White PJ, Tremblay C, St-Amour I, Chevrier G, Emond V et al. Insulin reverses the high-fat diet-induced increase in brain a and improves memory in an animal model of Alzheimer disease. *Diabetes*. 2014; 63: 4291–4301.
84. Vetrivel KS, Zhang YW, Xu H, Thinakaran G. Pathological and physiological functions of presenilins. *Mol Neurodegener*. 2006; 1:4.
85. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*. 2002; 416 (6880): 535-9.
86. Wang Y-W, He S-J, Feng X, Cheng J, Luo Y-T, Tian L, et al. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des. Devel. Ther*. 2017; 11: 2421–2429.
87. Wu C-Y, Ouk M, Wong YY, Anita NZ, Edwards JD, Yang P et al. Relationships between memory decline and the use of metformin or DPP4 inhibitors in people with type 2 diabetes with normal cognition or Alzheimer's disease, and the role ApoE carrier status. *Alzheimer's Dement*. 2020; 16: 1663–1673.
88. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu CC, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol* 2019; 15, 501–518.
89. Yildirim Simsir I, Soyaltin UE, Cetinkalp S. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) likes Alzheimer's disease. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018; 12 (3): 469-475.
90. Yin F, Sancheti H, Patil I, Cadenas E. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. *Free Radic. Biol. Med*. 2016; 100: 108–122.
91. Zeng Y, Zhang L, Hu Z. Cerebral insulin, insulin signaling pathway, and brain angiogenesis. *Neurol Sci*. 2016; 37(1): 9-16.



## 7. ABREVIATURAS

**AChE:** Enzima acetilcolinesterasa.

**AGE:** productos finales de glicación avanzada.

**AKT:** proteína quinasa B.

**APP:** Proteína precursora amiloide.

**A $\beta$ :** Péptido amiloide- $\beta$ .

**BACE:** vía de la B-secretasa.

**BHE:** Barrera hematoencefálica.

**BuChE:** Enzima butirilcolinesterasa.

**DCL:** Deterioro cognitivo leve.

**DMT2:** Diabetes mellitus tipo 2.

**DPP-4:** Dipeptidil peptidasa IV.

**EA:** Enfermedad de Alzheimer.

**GIP:** Péptido insulínico dependiente de glucosa.

**GLP-1:** Péptido similar al glucagón.

**GSK 3:** glucógeno sintasa quinasa 3.

**GSK-3 $\beta$ :** glucógeno sintasa quinasa-3 $\beta$ .

**IDE:** Enzima degradante de insulina.

**IGF-1R:** receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1.

**IR:** Receptor de insulina.

**IRS:** Sustratos del receptor de insulina.

**KATP:** Canal de potasio sensible a ATP.

**NFT:** Ovillos neurofibrilares.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PI3K:** fosfatidil inositol 3 quinasa.

**Ppar $\gamma$ :** Receptor activado por proliferadores de peroxisoma-gamma.

**ROS:** Especies reactivas de oxígeno.

**SGLT-2:** Cotransportador sodio- glucosa tipo 2.

**SM:** Síndrome metabólico.

**SNC:** Sistema Nervioso Central.

**SU:** Sulfonilureas.